

Bejelentés ügyszáma: 860935 Bejelentés napja: 19860102  
Közzétételi szám: 42938 Közzététel napja: 19870928  
Lajstromszám: 196303 Megadás meghirdetése: 19881128  
Elsőbbségi adatok: WO8600001 - 19860102, GB8501015 - 19850116  
NSZO: A61K-009/72; A61K-009/12; A61K-047/00

**Magyar cím:**

Eljárás klór-fluor-szénhidrogén hajtóanyagot tartalmazó aeroszolos  
gyógyszerkészítmények előállítására

**Angol cím:**

PROCESS FOR PRODUCTION OF AEROSOL MEDICAL PREPARATIVES CONTAINING AS  
BLASTING MATERIAL CHLOR-FLUOR HYDROCARBON

**Bejelentő:**

Riker Laboratories Inc., Northridge, California, US

**Feltaláló:**

Jinks, Philip Anthon, Leicestershire, Mountsorral, GB  
Bell, Alexander, Nottinghamshire, Beeston, GB  
Fischer, Franz Xaver, Riehen, CH

**Kivonat:**

A találmány tárgya eljárás aeroszolos gyógyszerkészítményekben a  
klór-fluor-szénhidrogén hajtóanyagokban rosszul oldódó hatóanyagok  
oldhatóságának növelésére, amelynél a hatóanyagot a hajtóanyaggal 100  
tömegrész hajtóanyagra vonatkoztatott 0,01-20 tömegrész glicerín-  
foszfátid jelenlétében homogenizálják.

BEST AVAILABLE COPY

(19) HU

HAGYAR  
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

**SZABADALMI  
LEÍRÁS**

(11)

(13)

**196 303 B**

Nemzetközi  
osztályjelzet:  
(51) Int. Cl.<sub>4</sub>:  
A 61 K 9/12;  
A 61 K 9/72;  
A 61 K 47/00

(21) (935/86) (22) A bejelentés napja: 86. 01. 02.

A bejelentés elsőbbsége:

(33) GB

(32) 85. 01. 16.

(31) (8501015)

(86) Nemzetközi bejelentés szám: PCT (GB 86) 00001

(87) Nemzetközi közzétételi szám: W 086/04233

(41) (42) Közzététel napja: 87. 09. 28.

(45) A leírás megjelent: 89. 03. 30.

Feltaláló(k): (72)

Jinks, Philip Anthony, Mountsorrel, Leicestershire; Bell, Alexander, Beeston, Nottinghamshire, GB; Fischer, Franz Xaver, Riehen, CH

Szabadalmas: (73)

Riker Laboratories, Northridge, US

(54) ELJÁRÁS KLÓR-FLUOR-SZÉNHIDROGÉN HAJTÓANYAGOT TARTALMAZÓ AEROSZOLOS  
GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás aeroszolos gyógyszerkészítményekben a klór-fluor-szénhidrogén hajtóanyagokban rosszul oldódó hatóanyagok oldhatóságának növelésére, amelynél a hatóanyagot a hajtóanyaggal 100 tömegrész hajtóanyagra vonatkoztatott 0,01 – 20 tömegrész glicerín-foszfátid jelenlétében homogenizálják.

A találmány tárgya előírt aeroszolos klór-fluor-szénhidrogén hajtóanyagot tartalmazó, helyi, endopulmonáris vagy nazális adagolásra alkalmas gyógyszeri készítmények előállítására a hajtóanyag oldhatóságának növelését.

Az aeroszolos gyógyszeri készítmények hajtóanyagaként általában klór-fluor-szénhidrogének, így például triklór-metanol-fluor-metán (Propellant 11), diklór-tetrafluor-etán (Propellant 114) vagy diklór-difluor-metán (Propellant 12) keverékét alkalmazzák. A hajtóanyag általában oldat vagy finomelosztású diszperzió formájában van jelen. Endopulmonáris vagy nazális inhalációs készítményekben a részecskeméret 2–5 mikron közötti érték kell hogy legyen.

aktív  
hajtóanyag

-----  
-----

hajtóanyagban  
oldott hatóanyag

-----  
-----

oldatban oldott, feloldott  
molekulák  
szuszpendált hajtóanyag

kezdeti oldódási  
folyamat

teljesen  
oldódási folyamat

A klór-fluor-szénhidrogén aeroszolos hajtóanyagokban azonban nagyon kevés hatóanyag oldható közvetlenül. Az oldódás elősegítésére általában poláris társoldószerket, így például etanol alkalmaznak. A kapott oldat azonban a társoldószer és a hajtóanyag vagy társoldószer és a hajtóanyag között végbemenő reakció miatt igen gyakran instabillá válik.

Továbbá, ha a hajtóanyag oldásához túl sok oldószer, például etanol szükséges, a kapott spray-készítmény cseppmérete bizonyos alkalmazásokhoz, így például endopulmonáris inhaláláshoz, túl nagy.

Az aktív hatóanyagok szuszpendálását az aeroszolos hajtóanyagban általában úgy végzik, hogy a hatóanyagot a kívánt szemcseméretre aprítják, majd felületaktív anyag jelenlétében a hajtóanyagban szuszpendálják. Ennek az eljárásnak a hátránya, hogy a hatóanyag-szemcsék agglomerálódhatnak, így méretük megnő, és a tartály felán még felhasználás előtt adszorbeálódhatnak. Így felhasználás előtt az egyenletes adagolás érdekében mindig fel kell rázni.

A találmány célja előírt biztosítása aeroszolos gyógyszerkészítmények előállítására, amely révén a fenti hátrányok kiküszöbölhetők.

A találmány értelmében aeroszolos készítményeket állítunk elő, amelyek egy vagy több klór-fluor-szénhidrogén hajtóanyagot, glicerín-foszfátidét és aktív hatóanyagot tartalmaznak és a hajtóanyag a készítményben oldott formában van jelen.

A találmány szerinti előírt glicerín-foszfátidét egy vagy több klór-fluor-szénhidrogén vegyületet alkalmazhatunk:

foszfátidil-olfin (decán)

foszfátidil-olfin (undekán)

foszfátidil-olfin (tridekán)

foszfátidil-olfin (pentadekán)

foszfátidil-olfin (heptadekán)

foszfátidil-olfin

Mindegyik vegyületet a készítményben 0,1–10 g/100 g hajtóanyag arányban lehet alkalmazni.

A találmány szerinti előírt aktív hatóanyagot a készítményben 0,1–10 g/100 g hajtóanyag arányban lehet alkalmazni.

A találmány szerinti előírt aeroszolos készítményeket a következőképpen állítjuk elő: a hajtóanyagot, a glicerín-foszfátidét és az aktív hatóanyagot egy vagy több klór-fluor-szénhidrogén vegyülettel keverjük össze, majd a keveréket a kívánt szemcseméretre aprítjuk, majd felületaktív anyag jelenlétében a hajtóanyagban szuszpendáljuk.

A találmány szerinti előírt aeroszolos készítményeket a következőképpen állítjuk elő: a hajtóanyagot, a glicerín-foszfátidét és az aktív hatóanyagot egy vagy több klór-fluor-szénhidrogén vegyülettel keverjük össze, majd a keveréket a kívánt szemcseméretre aprítjuk, majd felületaktív anyag jelenlétében a hajtóanyagban szuszpendáljuk.

25

Bár a találmány szerinti előírt aeroszolos készítményeket a következőképpen állítjuk elő: a hajtóanyagot, a glicerín-foszfátidét és az aktív hatóanyagot egy vagy több klór-fluor-szénhidrogén vegyülettel keverjük össze, majd a keveréket a kívánt szemcseméretre aprítjuk, majd felületaktív anyag jelenlétében a hajtóanyagban szuszpendáljuk.

30

A találmány szerinti előírt aeroszolos készítményeket a következőképpen állítjuk elő: a hajtóanyagot, a glicerín-foszfátidét és az aktív hatóanyagot egy vagy több klór-fluor-szénhidrogén vegyülettel keverjük össze, majd a keveréket a kívánt szemcseméretre aprítjuk, majd felületaktív anyag jelenlétében a hajtóanyagban szuszpendáljuk.

35

A találmány szerinti előírt aeroszolos készítményeket a következőképpen állítjuk elő: a hajtóanyagot, a glicerín-foszfátidét és az aktív hatóanyagot egy vagy több klór-fluor-szénhidrogén vegyülettel keverjük össze, majd a keveréket a kívánt szemcseméretre aprítjuk, majd felületaktív anyag jelenlétében a hajtóanyagban szuszpendáljuk.

40

A találmány szerinti előírt aeroszolos készítményeket a következőképpen állítjuk elő: a hajtóanyagot, a glicerín-foszfátidét és az aktív hatóanyagot egy vagy több klór-fluor-szénhidrogén vegyülettel keverjük össze, majd a keveréket a kívánt szemcseméretre aprítjuk, majd felületaktív anyag jelenlétében a hajtóanyagban szuszpendáljuk.

45

Felhasználható a találmány szerinti előírt aeroszolos készítményeket a következőképpen állítjuk elő: a hajtóanyagot, a glicerín-foszfátidét és az aktív hatóanyagot egy vagy több klór-fluor-szénhidrogén vegyülettel keverjük össze, majd a keveréket a kívánt szemcseméretre aprítjuk, majd felületaktív anyag jelenlétében a hajtóanyagban szuszpendáljuk.

50

A találmány szerinti előírt aeroszolos készítményeket a következőképpen állítjuk elő: a hajtóanyagot, a glicerín-foszfátidét és az aktív hatóanyagot egy vagy több klór-fluor-szénhidrogén vegyülettel keverjük össze, majd a keveréket a kívánt szemcseméretre aprítjuk, majd felületaktív anyag jelenlétében a hajtóanyagban szuszpendáljuk.

55

A találmány szerinti előírt aeroszolos készítményeket a következőképpen állítjuk elő: a hajtóanyagot, a glicerín-foszfátidét és az aktív hatóanyagot egy vagy több klór-fluor-szénhidrogén vegyülettel keverjük össze, majd a keveréket a kívánt szemcseméretre aprítjuk, majd felületaktív anyag jelenlétében a hajtóanyagban szuszpendáljuk.

ta, 17,21 - trihidrox - 16beta - metil - prena - 1,4 - dién - 3,20 - dion) és dipropionát származéka, beta-methason (9 - fluor - 11beta, 17,21 - trihidrox - 16beta - metil - prena - 1,4 - dién - 3,20 - dion) és dipropionát, acetát, valerát, fumarát származéka, továbbá például a salbutamol bázis (alfa<sup>1</sup> - / (terc - butil - amino) - metil/ - 4 - hidrox - m - silén - alfa, alfa<sup>2</sup> - diol), az atropin bázis (endo(+)) - alfa - (hidrox - metil) - benzol - ecetsav - 8 - metil - 8 - aza - biciklo(3,2,1)okt - 3 - il - észter), prednison (11beta, 17,21 - trihidrox - prena - 1,4 - dién - 3,20 - dion), formoterol bázis (2 - hidrox - 5 - / (1R, F) - 1 - hidrox - 2 - 991R, F) - 2 - (p-metoxi - fenil) - 1 - metil - etil) - amino) - etil/ - formanilid), fumarát és hemiszulfát.

Felhasználhatók még továbbá az alábbi hatóanyagok is: Anoretic-félék, például benzofertamin-hidroklorid, klór-fentermin-hidroklorid, antidepressziós hatóanyagok, például amitriptilin-hidroklorid, imipramin-hidroklorid, antihipertenzív hatóanyagok, például clonidin-hidroklorid, antineoplasztikus hatóanyagok, például actinomycin C, paraszimpatolitikus hatóanyagok, például atropin bázis, dopaminerg hatóanyagok, például bromocriptin-mezilát, narkotikus analgetikusok, például buprenorpin-hidroklorid, beta-receptor-blokkolók, például propranolol (1 - (izopropil - amino) - 3 - (1 - naftil - ox) - 2 - propanol) - hidroklorid, Corticosteroidok, például lacicorton, hidrocortison (11beta, 17,21 - trihidrox - prena - 4 - én - 3,20 - dion), fluoricolon-acetonid (6alfa, 9 - difluor - 11beta, 21 - dihidrox - 16alfa, 17 - (1 - metil - etilidén) - bisz(oxi) - prena - 1,4 - dién - 3,20 - dion), triamcilon acetonid (9 - fluor - 11beta, 21 - dihidrox - 16alfa, 17 - / 1 - metil - etilidén - bisz(oxi)/ - prena - 1,4 - dién - 3,20 - dion), prosztata-glandinok, például dinoproszt trometanol, szimpatomimetikus hatóanyagok, például xilometazolin (2 - / 4 - (1,1 - dimetil - etil) - 2,6 - dimetil - fenil) - metil) - 4,5 - dihidro - 1H - imidazol) - hidroklorid, minor trankvillánsok, például diazepam (7 - klór - 1,3 - dihidro - 1 - metil - 5 - fenil - 2H - 1,4 - benzodiazepin - 2 - on), lorazepam (7 - klór - 5 - (o - klór - fenil) - 1,3 - dihidro - 3 - hidrox - 2H - 1,4 - benzodiazepin - 2 - on), vitaminok, például folsav, nikotinamid, bronchodilatátorok, például clenbuterol-hidroklorid, bitolterol-mezilát (4 - / 2 - (terc - butil - amino) - 1 - hidrox - etil/ - o - fenilén - di(p - toluát) - metán - szulfonát), szexuálhormonok, például etinilösztadiol, levonorgestrel.

A hatóanyag/glicerín-foszfátid/társoldószer (ha szükséges)/klór-fluor-szénhidrogén hajtóanyag arány különböző körülményektől függ:

1. a végső készítményben megkívánt hatóanyag-koncentrációtól,

2. a glicerín-foszfátid oldhatóságától az adott hajtóanyag-keverékben,

3. a spray-készítményből távozó szemcsék részecskeméretétől, valamint párolgási tulajdonságaitól (inhalációs készítmény esetén a glicerín-foszfátid és Propellent 11 mennyiségét a lehető legkisebb értéken kell tartani. Amennyiben ezek az optimálisnál nagyobb mennyiségben vannak jelen, megnő a távozó és kipermetezett szemcsék mérete a készítmény kisebb illékonyága következtében,

4. a hatóanyag hajtóanyagban vagy a hajtóanyag/társoldószer rendszerben való oldhatóságától

A találmány szerinti eljárásnál előállított készítményeknél például a következő hajtóanyagokat alkalmazhatjuk:

	Propellent 11	(triklór-monofluor-metán)
	Propellent 12	(diklór-difluor-metán)
	Propellent 13	(monoklór-trifluor-metán)
	Propellent 21	(diklór-monofluor-metán)
	Propellent 22	(mono-difluor-metán)
	Propellent 113	(triklór-trifluor-etán)
10	Propellent 114	(diklór-tetrafluor-etán)
	Propellent 115	(monoklór-pentafluor-etán)
	Propellent 500	(73,8 % diklór-difluor-metán és 26,2 % 1,1-difluor-etán azeotróp keveréke).

15 A találmány szerinti eljárással nyert készítmények a klór-fluor-szénhidrogén hajtóanyagok mellett más hajtóanyagot is tartalmazhatnak, így például dimetil-étert (DME).

20 A találmány szerinti eljárással előállított készítmények összetétele például az alábbi:

hatóanyag/glicerín-foszfátid = 1 - 500 : 100,

glicerín-foszfátid/hajtóanyag = 0,01 - 20 : 100.

Sok hatóanyag esetében a hatóanyag aránya:

25 hatóanyag/foszfátid-glicerín = 1 - 31 : 100, előnyösen 2 - 20 : 100,

a glicerín-foszfátid/hajtóanyag = 0,01 - 10 : 100, előnyösen 0,01 - 3 : 100.

30 A találmány szerinti eljárást a következő példákkal közelebbről illusztráljuk.

#### 1. példa

35 *Beclomethason dipropionát szolubilizálása*

Összetétel:

	(a) Beclomethason dipropionát	1 mg/ml
	(b) Epikuron 200	14 mg/ml
40	(c) Propellent 11	270 mg/ml
	(d) Propellent 12	1080 mg/ml
		1365 mg/ml

45 Az (a) - (c) komponenseket 25 °C-on kb. 10 percig keverjük, majd a kapott koncentrátumot a töltésre alkalmas hőmérsékleten, általában - 60 és + 20 °C hőmérsékleten a (d) komponenssel elkeverjük.

A fenti módon eljárva stabil oldatot nyerünk.

50

#### 2. példa

*Salbutamol bázis szolubilizálása*

55 Összetétel:

	(a) Salbutamol bázis	2 mg/ml
	(b) Epikuron 200	14 mg/ml
	(c) Propellent 11	339 mg/ml
60	(d) Propellent 12	1018 mg/ml
		1373 mg/ml

65 Az 1. példában leírtak szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy a szolubilizálást 30 percig 50 °C hőmérsékleten végezzük. Stabilit oldatot nyerünk.

## 3. példa

*Atropin hidroklorid oldat készítése*

Összetétel:

(a) Atropin bázis	1 mg/ml
(b) Epikuron 200	4 mg/ml
(c) Propellent 11	110 mg/ml
(d) Propellent 12	1080 mg/ml
	1355 mg/ml

Az 1. példában leírtak szerint eljárva stabil oldatot nyerünk.

## 4. példa

A fentiek szerint eljárva aeroszolos készítményekhez alkalmas stabil koncentrátumot nyerünk az alábbi gyógyszer hatóanyagok alkalmazásával: prednison, betametazon acetát, betametazon valerát, betametazon dipropionát és betametazon szabad alkoholt. Az arányok minden esetben a következők:  
Hatóanyag : Epikuron 200 : Propellent 11 =  
= 1 : 14 : 270.

## 5. példa

*Formoterol vegyületek szolubilizálása*

Az alábbi összetételű készítményeket állítottuk elő:

(i)	Formoterol hidroklorid	0.2000 mg/ml
	Aszkorbil palmitát	0.2000 mg/ml
	Epikuron 200	2.7000 mg/ml
	Propellent 11	341.4125 mg/ml
	Propellent 12	1024.2375 mg/ml
		1368.7500 mg/ml

(ii)	Formoterol hidroklorid	0.2400 mg/ml
	Vitamin E acetát	2.7000 mg/ml
	Epikuron 200	2.7000 mg/ml
	Propellent 11	339.8400 mg/ml
	Propellent 12	1019.5200 mg/ml
		1365.0000 mg/ml

(iii)	Formoterol hidroklorid	0.1800 mg/ml
	Lipoid S45 lecitin	2.7000 mg/ml
	Propellent 11	202.0680 mg/ml
	Propellent 12	1145.0520 mg/ml
		1350.0000 mg/ml

(iv)	Formoterol bázis	0.1600 mg/ml
	Lipoid S45 lecitin	2.7000 mg/ml
	Propellent 11	202.0710 mg/ml
	Propellent 12	1145.0690 mg/ml
		1350.0000 mg/ml

(v)	Formoterol hidroklorid	0.1600 mg/ml
	Lipoid S45 lecitin	2.7000 mg/ml
	Propellent 11	202.0710 mg/ml
	Propellent 12	1145.0690 mg/ml
		1350.0000 mg/ml

(vi)	Formoterol hidroklorid	0.2400 mg/ml
	Aszkorbil palmitát	2.7000 mg/ml
	Epikuron 200	2.7000 mg/ml
	Propellent 11	339.8400 mg/ml
	Propellent 12	1019.5200 mg/ml
		1365.0000 mg/ml

(vii)	Formoterol hidroklorid	0.2400 mg/ml
	Epikuron 200	2.7000 mg/ml
	Propellent 11	340.5150 mg/ml
	Propellent 12	1021.5450 mg/ml
		1365.0000 mg/ml

A fenti készítményekhez E vitamin acetátot és aszkorbil palmitátot adagolva emulsióként. Ezek az anyagok az oldat állományaiban nem változtatkoznak.

A készítményeket úgy állítottuk elő, hogy a hatóanyagból a felületaktív anyagból a Propellent 11-ből a készítmény állományaiban az arányokat követve 45–50 °C hőmérsékleten, majd a kapott oldatot a térfogat hőmérsékletének megfelelő hűtőn elkevertük a Propellent 12-vel.

25

30

35

40

45

## 6. példa

A fentiekhez hasonlóan eljár a különböző készítményeket állítottunk elő a következő hatóanyagok alkalmazásával: Diazepam, Lorazepam, Propranolol hidroklorid, Hidrocortizon, Fludocinolon acetamid, Triamcinolon acetamid.

A készítményekben a hatóanyag : Lipoid S100 : Propellent 11 aránya 1 : 7 : 135 volt. Minden esetben tartó oldatot nyerünk.

Az összehasonlító készítményekben, amelyeknél nem alkalmaztuk Lipoid S100-at, a hatóanyag szuszpenzióban maradt.

## 7. példa

*Vitamin B<sub>12</sub> oldat készítése*

50

1 : 7 : 135 arányban vitamin B<sub>12</sub> oldatból lecitin, Lipoid S100 és Propellent 11-ke keverékével állítottuk elő készítményeinket. Az összehasonlító készítmény Lipoid S100-at nem tartalmazta. Mindkét esetben 50 °C hőmérsékleten, majd 45–50 °C hőmérsékleten a készítmények hatóanyagát a készítmények állományaiban az arányokat követve 45–50 °C hőmérsékleten, majd a kapott oldatot a térfogat hőmérsékletének megfelelő hűtőn elkevertük a Propellent 12-vel.

55

60

65

## 8. példa

## Diazepam tartalmú aeroszolos készítmény

A következő összetételű készítményeket állítottuk elő:

(a)	Diazepam	20 mg/ml
	Lipoid S100	7 mg/ml
	Propellent 11	370,5 mg/ml 30 %
	Propellent 12	864,5 mg/ml 70 %
		<u>1262,0 mg/ml</u>

(b)	Diazepam	20 mg/ml
	Lipoid S100	7 mg/ml
	Propellent 11	264,3 mg/ml 30 %
	DME	616,7 mg/ml 70 %

A készítmények mindegyike stabil oldatot eredményezett.

## 9. példa

Propellent 113 és 115 alkalmazása  
szolubilizált készítményeknél

A következő összetételű készítményeket állítottuk elő:

Lorazepam	1.87 mg/ml
Lipoid S100	13.09 mg/ml
Propellent 113	252.59 mg/ml
Propellent 115	126.29 mg/ml
Propellent 22	884.06 mg/ml
	<u>1277,90 mg/ml</u>

A Lorazepam-ból, Lipoid S100-ból és Propellent 113-ból 50 °C-on 10 perces kezeléssel koncentrátumot nyertünk, majd ehhez adagoltunk a Propellent 115-öt és Propellent 22-öt. Ily módon stabil oldatot nyertünk.

## 10. példa

Propellent 500 (azectrop) alkalmazása  
szolubilizált készítményeknél

A következő készítményt állítottuk elő:

Propranolol HCl	3.02 mg/ml
Lipoid S100	21.14 mg/ml
Propellent 11	407.65 mg/ml
Propellent 500	951.19 mg/ml
	<u>1383,00 mg/ml</u>

A kapott készítmény stabil oldat.

## 11. példa

## Bitolterol mezilát szolubilizálása

Összetétel:

5	Bitolterol mezilát	4,000 mg/ml	8,000 mg/ml
	Lipoid S100	10,000 mg/ml	20,000 mg/ml
10	Propellent 11	201,300 mg/ml	199,200 mg/ml
	Propellent 12	1140,700 mg/ml	199,200 mg/ml
		<u>1356,000 mg/ml</u>	<u>1356,000 mg/ml</u>

15 A szolubilizálás a Propellent 11 (lecitin) hatóanyag-rendszerben könnyen végbemegy szobahőmérsékleten és stabil oldatot nyerünk. Még -60 °C-on is, így a nyomás alatti töltést ezen a hőmérsékleten könnyen elvégezhetjük.

20

## 12. példa

## Lacicorton szolubilizálása

25 Összetétel:

	(a)	(b)
	mg/ml	mg/ml
30		
Lacicorton	2,00	5,00
Lipoid S100	7,00	14,00
Propellent 11	271,20	408,60
Propellent 12	1084,80	953,40
	<u>1365,00</u>	<u>1381,00</u>

35 A szolubilizálás a Propellent 11 (lecitin) hatóanyag-rendszerben szobahőmérsékleten könnyen végbemegy. Az (a) rendszer -60 °C-ig, a (b) rendszer -50 °C-ig stabil, így a nyomás alatti töltéshez szükséges hideg eljárással való töltés megvalósítható.

40

45

## 13. példa

## Glicerol foszfatidek alkalmazása

Az alábbi összetételű készítményeket állítottuk elő:

50	Beclometazon dipropionát	1 tömegrész
	Foszfatidil szerin	14 tömegrész
	Propellent 11	270 tömegrész
55	Beclometazon dipropionát	1 tömegrész
	Foszfatidil etanolamin	14 tömegrész
	Propellent 11	270 tömegrész
60	Salbutamol bázis	1 tömegrész
	Foszfatidil szerint	14 tömegrész
	Propellent 11	270 tömegrész

Salbutamol bázis	1 tömegrész
Foszfátidil-etanolamint	14 tömegrész
Propellent 11	270 tömegrész

Minden esetben stabil, tiszta elhatott nyerünk, amely alkalmas volt aeroszolos készítmények előállítására.

#### 14. példa

##### Összehasonlító készítmények

(1)	Beclomethason dipropionát	1 mg/ml	15
	Propellent 11	270 mg/ml	
	Propellent 12	1080 mg/ml	
(2)	Salbutamol bázis	2 mg/ml	20
	Propellent 11	339 mg/ml	
	Propellent 12	1018 mg/ml	
(3)	Atropin bázis	1 mg/ml	25
	Propellent 11	270 mg/ml	
	Propellent 12	1080 mg/ml	
(4)	Formoterol-hidroklorid	0,2000 mg/ml	30
	Aszkribil-palmitát	0,2000 mg/ml	
	Propellent 11	341,4125 mg/ml	
	Propellent 12	1024,2375 mg/ml	
(5)	Formoterol-hidroklorid	0,24100 mg/ml	35
	E-vitamin-acetát	2,7000 mg/ml	
	Propellent 11	339,8400 mg/ml	
	Propellent 12	1019,5200 mg/ml	
(6)	Formoterol-hidroklorid	0,1800 mg/ml	40
	Propellent 11	202,0680 mg/ml	
	Propellent 12	1145,0520 mg/ml	
(7)	Formoterol bázis	0,1600 mg/ml	45
	Propellent 11	202,0710 mg/ml	
	Propellent 12	1145,0690 mg/ml	
(8)	Formoterol-hemisulfát	0,1600 mg/ml	50
	Propellent 11	202,0710 mg/ml	
	Propellent 12	1145,0690 mg/ml	
(9)	Formoterol-fumarát	0,2400 mg/ml	55
	E-vitamin-acetát	2,7000 mg/ml	
	Propellent 11	339,8400 mg/ml	
	Propellent 12	1019,5200 mg/ml	
(10)	Formoterol-fumarát	0,2400 mg/ml	60
	Propellent 11	340,5150 mg/ml	
	Propellent 12	1021,5450 mg/ml	
(11)	Formoterol-HCl	3,00 mg/ml	
	Propellent 11	407,55 mg/ml	
	Propellent 12	1630,20 mg/ml	

(12) Beclomethason dipropionát	4,00 mg/ml	800 mg/ml
Propellent 11	201,11 mg/ml	192,21 mg/ml
Propellent 12	1154,70 mg/ml	1178,10 mg/ml

(13) Beclomethason dipropionát	2,00 mg/ml	500 mg/ml
Propellent 11	271,50 mg/ml	408,60 mg/ml
Propellent 12	1084,50 mg/ml	953,40 mg/ml

(14) Beclomethason dipropionát	1 tömegrész	
Propellent 11	270 tömegrész	

A fenti készítmények előállításánál mindenben az 1. példa szerint jártunk el, kivéve, hogy nem alkalmaztuk glicerín-foszfátidil-et. A készítmények mindegyikében a hatóanyag szuszpenzióban maradt és eldőlés még hosszabb állás után sem volt elérhető.

##### Szakadalmi igénypontok

1. Eljárás aeroszolos gyógyszerkészítményekben a fluor-fluor-szénhidrogén hajtóanyagokban rosszul oldódó hatóanyagok oldhatóságának növelésére, *azzel jellemezve*, hogy a hatóanyagot a hajtóanyaggal 100 tömegrész hajtóanyagra vonatkoztatott 0,01 – 20 tömegrész glicerín-foszfátidil jelenlétében homogenizáljuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzel jellemezve*, hogy glicerín-foszfátidil-kolint, foszfátidil-etanol-amint, foszfátidil-inozitolit, foszfátidil-szerint, foszfátidil-glicerint vagy foszfátidil-savat alkalmazunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzel jellemezve*, hogy glicerín-foszfátidil-kolint alkalmazunk.

4. Az 1 – 2. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzel jellemezve*, hogy a hatóanyagot, a triklór-monofluorát hajtóanyagot és a glicerín-foszfátidil keveréssel homogenizáljuk.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzel jellemezve*, hogy tisztított glicerín-foszfátidil-et alkalmazunk.

6. A 2 – 4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzel jellemezve*, hogy hajtóanyagként triklór-monofluor-metánt, diklór-difluor-metánt, monoklór-trifluor-metánt, diklór-monofluor-metánt, monoklór-difluor-metánt, triklór-trifluor-metánt, diklór-tetrafluor-etánt, monoklór-pentafluor-etánt, 73,8 % diklór-difluor-metán és 26,2 % 1,1-difluor-etán-azetrop keverékét, vagy ezek keverékét alkalmazzuk.

7. Az 1 – 6. igénypontok szerinti eljárás, *azzel jellemezve*, hogy társoldószert alkalmazunk.

8. Az 1 – 7. igénypontok szerinti eljárás, *azzel jellemezve*, hogy hatóanyagként beclomethason dipropionát, formoterol-fumarát, formoterol-hidroklorid, formoterol-HCl, salbutamol bázist, atropin bázist vagy E-vitamin-acetát alkalmazunk.

9. Az 1 – 8. igénypontok szerinti eljárás, *azzel jellemezve*, hogy társoldószert alkalmazunk.

10. Az 1 – 9. igénypontok szerinti eljárás, *azzel jellemezve*, hogy társoldószert alkalmazunk.

10. Az 1-7. igénypontok szerinti eljárás, *azzal jellemézve*, hogy hatóanyagként diazepámot, lorazepámot, propranolol-hidrokloridot, hidrokortisont,

fluocinolon-acetonidot, triamcinolon-acetonidot, xilometazolin-hidrokloridot, bitolterol-mezilátot vagy lacicortont alkalmazunk.

---

Rajz nélkül

---



This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record

## BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☒ FADED TEXT OR DRAWING

☐ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images problems checked, please do not report the problems to the IFW Image Problem Mailbox**